

(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift  
(11) DE 3831445 A1

(51) Int. Cl. 5:  
**A61K 31/505**

A 61 K 31/10  
C 07 D 239/49  
// (A61K 31/505,  
31:10)

(21) Aktenzeichen: P 38 31 445.2  
(22) Anmeldetag: 13. 9. 88  
(43) Offenlegungstag: 22. 3. 90

**DE 3831445 A1**

(71) Anmelder:  
Seydel, Joachim K., Prof. Dr., 2061 Borstel, DE  
(74) Vertreter:  
Uexküll, Frhr. von, J., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Stolberg-Wernigerode, Graf zu, U., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat.; Suchantke, J., Dipl.-Ing.; Huber, A.,  
Dipl.-Ing.; Kameke, von, A., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Voelker, I., Dipl.-Biol.; Franck, P., Dipl.-Chem.ETH  
Dr.sc.techn., Pat.-Anwälte, 2000 Hamburg

(72) Erfinder:  
Seydel, Joachim K., Prof. Dr., 2061 Borstel, DE;  
Kansy, Manfred, Dr., 2300 Kiel, DE; Walter, Rolf, Dr.,  
2000 Hamburg, DE; Wiese, Michael, Dr., 2350  
Neumünster, DE

(54) Verwendung von substituierten 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen gegebenenfalls in Kombination mit 4,4'-Diaminodiphenylsulfonen zur Behandlung von Malaria

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Gruppe von substituierten 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen zur Behandlung von Malaria. Die beschriebenen Verbindungen können in Kombination mit 4,4'-Diaminodiphenylsulfonen zur Anwendung kommen, wobei ein synergistischer Effekt der Kombinationspartner beobachtet wird.

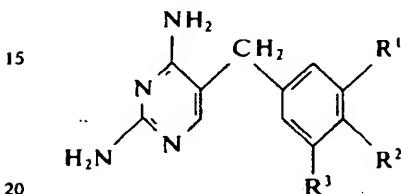
**DE 3831445 A1**

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen, welche am Benzylring in den Stellungen 3, 4 und 5 die in den Ansprüchen 1 und 2 angegebenen Substituenten tragen, zur Behandlung von Malaria.

In der angegebenen Weise substituierte 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidine sind bereits aus der europäischen Patentanmeldung 8 71 01 246.4 (Veröffentlichungsnr. 02 37 888) bekannt. Wie dort beschrieben, haben diese Verbindungen sich als wirksame Mittel zur Behandlung bakterieller Erkrankungen und insbesondere zur Bekämpfung der durch Mycobakterien hervorgerufenen Lepra erwiesen.

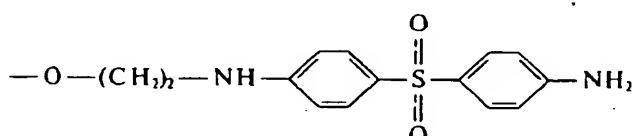
Überraschenderweise hat es sich nunmehr gezeigt, daß substituierte 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidine der allgemeinen Formel



in welcher einer der Substituenten R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> eine jeweils 2'-,4'-substituierte Phenyl-4-sulfonylphenylaminoalkoxy-, Phenyl-4-sulfonylphenyl-aminoalkylthio-, Phenyl-4-sulfonylphenylalkoxy-, Phenyl-4-sulfonylphenylalkylthio- oder Phenyl-4-sulfonylphenylaminocarbonylalkoxy-Gruppe ist, wobei die Substituenten in 2'-,4'-Stellung gleich oder verschieden Wasserstoff, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxy-, Alkyl-, Nitro-, Alkylthio- und/oder Acetamino-Gruppen sind und die beiden anderen der Substituenten R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, Alkoxy-, Alkylthio- und/oder Alkylamino-Gruppen sind, außerordentlich wirksame Mittel zur Behandlung der durch Plasmodien ausgelösten Malaria sind.

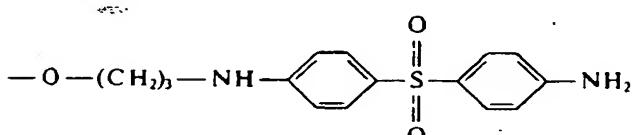
In erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen sind

30 (a) R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> jeweils eine Methoxy-Gruppe und  
R<sup>2</sup> eine 2-(4'-Aminophenyl-4-sulfonylphenylamino)-ethoxy-Gruppe der Formel



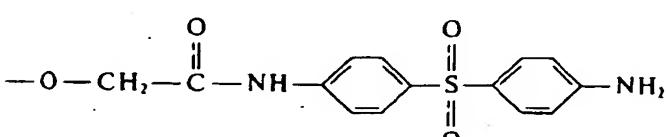
(K 107)

45 (b) R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> jeweils eine Methoxy-Gruppe und  
R<sup>2</sup> eine 3-(4'-Aminophenyl-4-sulfonylphenylamino)-propoxy-Gruppe der Formel



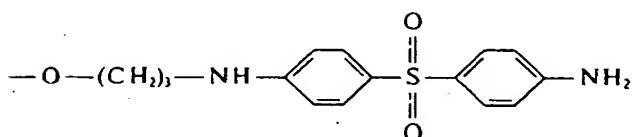
(K 130)

(c) R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> jeweils eine Methoxy-Gruppe und  
R<sup>2</sup> eine (4'-Aminophenyl-4-sulfonylphenylamino)-carbonylmethoxy-Gruppe der Formel



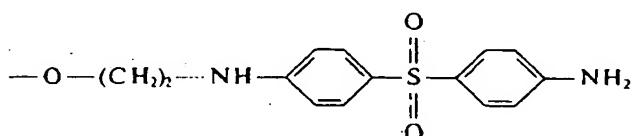
(K 203)

(d) R<sup>2</sup> eine Methoxy-Gruppe,  
R<sup>3</sup> Wasserstoff und  
R<sup>1</sup> eine 3-(4'-Aminophenyl-4-sulfonylphenylamino)-propoxy-Gruppe der Formel



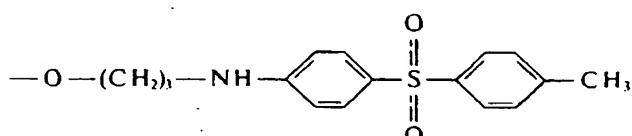
(K 137)

(e) R<sup>2</sup> eine Methoxy-Gruppe,  
R<sup>3</sup> Wasserstoff und  
R<sup>1</sup> eine 2-(4'-Aminophenyl-4-sulfonylphenylamino)-ethoxy-Gruppe der Formel



(K 138)

oder  
(f) R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> jeweils eine Methoxy-Gruppen und  
R<sup>2</sup> und 3-(4'-Methylphenyl-4-sulfonylphenylamino)-propoxy-Gruppe der Formel



(K 150)

Die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen entfalten ihre Wirksamkeit sowohl allein als auch in Kombination mit 4,4'-Diaminodiphenylsulfonen, wobei eine synergistisch gesteigerte Aktivität der Kombinationen im Vergleich zu den Einzelkomponenten beobachtet wurde.

Die zur Kombination mit den erfindungsgemäß verwendeten Substanzen geeigneten 4,4'-Diaminodiphenylsulfone können substituiert oder unsubstituiert sein. Als substituierte 4,4'-Diaminodiphenylsulfone in den erfindungsgemäß verwendeten Kombinationspräparaten eignen sich insbesondere die in der europäischen Anmeldung Nr. 8 51 05 478.3 beschriebenen Verbindungen. Auf letztere wird zur Herstellung und zur näheren Charakterisierung der verwendeten substituierten 4,4'-Diaminodiphenylsulfone verwiesen.

Als besonders geeignet für die Kombination mit den erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen hat sich 4'-Amino-2-methyl-4-n-propylamino-diphenylsulfon (AXDD14) erwiesen.

Die erfindungsgemäß verwendeten substituierten 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidine weisen eine gegenüber bekannten Verbindungen auf überraschende Weise gesteigerte Wirksamkeit bei der Hemmung von beispielsweise Plasmodium berghei auf. Ihre Wirksamkeit ist um mehr als das 10fache höher als diejenige von Trimethoprim und Brodimoprim. Verglichen mit Pyrimethamin ist zwar die Wirksamkeit etwa gleich oder leicht unterlegen, die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen haben jedoch den Vorzug, ihre Aktivität auch gegenüber pyrimethamin resistenten Stämmen zu entfalten. Darüber hinaus ist die Toxizität von Pyrimethamin erheblich höher, so daß die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen durch ihre bessere Verträglichkeit auch dem hochwirksamen Pyrimethamin überlegen sind (vgl. Tabellen I und II).

Wie oben ausgeführt, konnte eine zusätzliche Steigerung der überraschenden Wirksamkeit der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen durch Kombination mit Diamino-diphenylsulfonen erreicht werden, wobei es sich eindeutig um eine synergistische Wechselwirkung der beiden Kombinationspartner handelt.

Wie die Tabelle III zeigt, waren beispielsweise nur 1,3 nM K-130 und 240 nM 4'-Amino-2-methyl-4-n-propylamino-diphenylsulfon AXDD14 zur Erreichung des I<sub>50</sub>-Wertes bei Plasmodium falciparum Stamm FC-5 erforderlich, während bei Applikation der Komponenten allein 35 ± 16 nM bzw. 9000 nM benötigt wurden (vgl. Tabelle II).

Die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen sind nach den in der europäischen Patentanmeldung 8 71 01 246.4 (Veröffentlichungsnr. 02 31 888) angegebenen Verfahren zugänglich. Die Lehre dieser Veröffentli-

# DE 38 31 445 A1

chung wird erfindungsgemäß insoweit ausdrücklich einbezogen.

Die Verbindung 2,4-Diamino-5-(4-(4'-aminophenyl-4-sulfonylphenylamino-carbonylmethoxy)-3,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin (K-203) ist neu. Sie kann in analoger Weise hergestellt werden, wie die in der EP-A-2 31 888 beschriebenen Verbindungen (vgl. Beispiel 1).

5 Für die erfindungsgemäße Verwendung können die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zusammen mit einem verträglichen pharmazeutischen Träger für die enterale, perkutane oder parenterale Verabreichung zubereitet werden. Als Trägermaterialien kommen organische oder anorganische Medien wie z. B. Wasser, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline und dergleichen in Betracht.

10 In Kombinationspräparaten kann das Verhältnis der erfindungsgemäß verwendeten Benzylpyrimidine zu den substituierten oder unsubstituierten 4,4'-Diaminodiphenylsulfonen 1 : 1 bis 1 : 300 oder 1 : 1 bis 20 : 1, vorzugsweise 1 : 20 bis 20 : 1 betragen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen erläutert.

15

## Beispiel 1

2,4-Diamino-5-(4-(4'aminophenyl-4-sulfonylphenylamino-carbonylmethoxy)-3,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin (K-203)

20

### a) 4-Bromacetylamino-4'-nitrodiphenylsulfid

10 g (0,025 Mol) 4-Amino-4'-nitrodiphenylsulfid wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 6,0 g Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser hinzugefügt. Zu diesem Ansatz, der im Eisbad auf 4 bis 5°C abgekühlt wurde, wurden unter starkem Röhren 3,6 ml Bromacetylchlorid innerhalb von 5 Minuten 25 zugetropft. Es wurde noch weitere 5 Minuten gerührt, anschließend die ausgefallene Substanz abfiltriert und die Substanz mit verdünnter wäßriger Salzsäure und Wasser gewaschen. Dieses Rohprodukt wurde weiter umgesetzt.

30

### b) 4-Bromacetylamino-4'-nitrodiphenylsulfon

19 g (0,052 Mol) 4-Bromacetylamino-4'-nitrodiphenylsulfid gemäß Stufe a) wurden in 270 ml Eisessig und 55 ml Wasserstoffperoxid 3,5 Stunden lang auf 65°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit 200 ml Wasser versetzt, die ausgefallene Substanz abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen.

35

### c) 2,4-Diamino-5-(4-(4'-nitrophenyl-4-sulfonylphenylaminocarbonylmethoxy)-3,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin

5 g (0,018 Mol) 2,4-Diamino-5-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-pyrimidin wurden in einer Lösung von 0,45 g Natrium in 100 ml Ethylenglykolmonomethylether unter Erwärmen auf 60°C gelöst. Es wurden 7,2 g (0,02 Mol) 4-Bromacetylamino-4'-nitrodiphenylsulfon gemäß Stufe b) hinzugefügt und der Ansatz 6 Stunden lang bei 60°C gerührt. Der Ansatz wurde auf 500 ml Wasser gegossen, mit 8 ml 5 N NaOH versetzt und die ausgefallene Substanz abfiltriert. Die abfiltrierte Substanz wurde in 250 ml Aceton gelöst und mit einem Gemisch aus 10 ml konzentrierter Schwefelsäure und 10 ml Wasser versetzt. Die ausgefallene flockige, weiße Substanz wurde abfiltriert, in 200 ml Aceton unter Zugabe von konzentriertem Ammoniak gelöst und auf 15 ml einrotiert. Die ausgefallene Substanz wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

45

### d)

### 2,4-Diamino-5-(4-(4'-aminophenyl-4-sulfonylphenylaminocarbonylmethoxy)-3,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin (K-203)

50

1 g (0,0018 Mol) 2,4-Diamino-5-(4-(4'-nitrophenyl-4-sulfonylphenylaminocarbonylmethoxy)-3,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin gemäß Stufe c) wurden in einem Gemisch aus 20 ml Eisessig und 10 ml Methanol mit 0,5 g PdC 10% bei Normaldruck reduziert. Der Ansatz wurde unter Eiskühlung mit 200 ml Wasser versetzt und mit Ammoniak konz. auf pH 7 eingestellt. Die ausgefallene Substanz wurde abfiltriert und aus Aceton/Wasser umkristallisiert.

55

## Beispiel 2

Nachweis der Hemmwirkung der erfindungsgemäß verwendeten Substanzen gegenüber Plasmodium berghei

60 Dihydrofolsäure-Reduktase wurde nach bekannten Verfahren aus Plasmodium berghei isoliert (vgl. A. Ratanaphan und P. Ruenwongsa, Internat. J. Parasitoly., 16, 483—490 [1986]).

Die Aktivität der Dihydrofolsäure-Reduktase (DHFR) wurde spektrophotometrisch bestimmt, indem die Abnahme der Absorption bei 340 nM als Funktion der Zeit ermittelt wurde.

65

## Die Reaktionsmischung

Es wurde ein Reaktionsansatz von jeweils 1,0 ml verwendet, welcher 100 mM tris-Puffer pH 7,2, 0,1 mM NADPH, 0,03 mM Dihydrofolsäure (DHF) und 0,1 Einheit teilgereinigte DHFR aus Plasmodium berghei (siehe

oben) sowie unterschiedliche Mengen der in Tabelle I angegebenen Wirkstoffe enthielt.

Alle Komponenten mit Ausnahme der DHF wurden 5 Minuten vor dem Starten der Reaktion bei 26°C mit NADPH vorinkubiert. Die Aktivität wurde unter Verwendung von  $I_{340} = 12\ 300\ M^{-1}\ cm^{-1}$  berechnet. Eine Aktivitätseinheit des Enzyms DHFR ist definiert als diejenige Enzymmenge, welche 1 nM Produkt/min liefert. Die Hemmwirkung der in Tabelle I angegebenen DHFR-Inhibitoren wurde jeweils als  $I_{50}$ -Wert unter Verwendung eines nicht-linearen Regressions-Analyse-Programms bestimmt, wobei  $I_{50}$  als diejenige Konzentration des Hemmstoffs definiert ist, welche die Enzymaktivität um 50% hemmt.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren wurden parallel die  $I_{50}$ -Werte für DHFR aus Säugetierzellen (Ratte) bestimmt, um die Toxizität der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen zu ermitteln.

Die Ergebnisse sind in Tabelle I wiedergegeben.

5

10

15

Tabelle I

Hemmung der erfindungsgemäß verwendeten Substanzen im Vergleich zu handelsüblichen DHFR-Inhibitoren in zellfreien Enzymsystemen isoliert aus Plasmodium berghei und aus Säugerzellen (Ratte)

Verbindung	$I_{50}$ [nM] <i>P. berghei</i>	$I_{50}$ [ $\mu$ M] Ratte
Trimethoprim	78 ± 9,7	190,0 ± 14,7
Brodimoprim	50,9 ± 11,4	93,8 ± 10,0
Pyrimethamin	0,67 ± 0,06	1,6 ± 0,17
K-130	3,9 ± 0,18	24,2 ± 3,7
K-107	5,3 ± 0,48	24
K-203	3,2 ± 0,35	5,3
K-137	0,37 ± 0,05	2,44
K-138	0,61 ± 0,07	11,48
K-150	3,3	21

20

25

30

35

Die Ergebnisse zeigen, daß die genannten Wirkstoffe DHFR aus Plasmodien bereits in sehr niedrigen Konzentrationen hemmen. Im Vergleich zu der als außerordentlich wirksam bekannten Substanz Pyrimethamin erwies sich die Verbindung K-137 als überlegen, während K-138 vergleichbare Ergebnisse und die übrigen Derivate etwas schwächere Wirkungen zeigten. In diesem Zusammenhang ist jedoch die geringere Toxizität der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen von wesentlicher Bedeutung.

## Beispiel 3

Nachweis der Hemmwirkung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sowie deren Kombinationen mit 4,4'-Diamino-diphenylsulfonen gegenüber Plasmodien

40

45

50

55

Plasmodium falciparum der Pyrimethamin-empfindlichen Stämme FCH-5 und Sierra leone-D-6 sowie des Pyrimethamin-resistenten Stammes K-1 wurden nach bekannten Verfahren kultiviert (vgl. W. Trager und J. B. Jensen, Human Malaria Parasites in Continuous Culture, Science 193, 673 bis 675 [1976]).

Die Parasiten wurden in menschlichen Erythrocyten (Typ A) in einem mit Hepies und 10% Humanserum (Typ A) ergänzten Medium unter einer Gasphase von 5% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> und 90% N<sub>2</sub> vermehrt. Die Hemmwirkung der in Tabelle II angegebenen Verbindungen wurde nach dem von R. D. Walter beschriebenen Verfahren bestimmt (vgl. Mol. Biochem. Parasitol. 19, 61 bis 66 [1986]).

Es wurden Serienverdünnungen mit der zu untersuchenden Substanz auf Mikrokulturplatten angefertigt und die Proliferationsgeschwindigkeit der Parasiten über einen Zeitraum von 48 Stunden in einem speziellen RPMI 1640-Medium verfolgt, welches frei von Folat und p-Aminobenzoësäure war. Die Ergebnisse sind in Tabelle II als  $I_{50}$ -Werte angegeben, wobei diese den Konzentrationen entsprechen, welche zu einer 50%igen Hemmung der Proliferationsrate der Plasmodien führten. Es wurden jeweils die Mittelwerte von 4 Versuchen mit Doppelbestimmungen errechnet und diese sind in Tabelle II mit den jeweiligen Standardabweichungen wiedergegeben.

60

65

Tabelle II

Hemmung von K-130 Pyrimethamin und AXDD14 gegenüber Plasmodium falciparum in Blutkulturen,  
Stamm FCH-5 und Stamm Sierra Leone D-6, Pyrimethamin-sensitiv; Stamm K-1, Pyrimethamin- und  
Chloroquin-resistant

5

10

15

Die Ergebnisse zeigen, daß die erfundungsgemäß verwendete Substanz K-130 sowohl gegenüber dem Pyrimethamin-sensitiven Stamm FCH-5 als auch gegenüber dem sowohl Chloroquin- als auch Fansidar®-resistenten Stamm K-1 uneingeschränkt wirksam ist. Bei Fansidar® handelt es sich um ein Kombinationspräparat aus

20 Pyrimethamin und Sulfadoxin. Das Verhalten dieses Stammes wurde im einzelnen von H. C. Spencer et al. in Bul. WOH 62, 615 bis 621 (1984) beschrieben.

Verbindung	$I_{50}$ [nM] FCH-5	$I_{50}$ [nM] K-1	$I_{50}$ [nM] Sierra Leone D-6
K-130	35 ± 16	67 ± 41	2,76
Pyrimethamin	1,1 ± 1,3	155 ± 80	0,28
AXDD14	9000	—	—

## Beispiel 4

25 Hemmung von Kombinationen der erfundungsgemäß verwendeten Verbindungen mit  
4,4'-Diaminodiphenylsulfonen

Das Verfahren gemäß Beispiel 3 wurde wiederholt, mit dem Unterschied, daß die Proliferationsgeschwindigkeit von Plasmodium falciparum Stamm FCH-5 in Gegenwart einer Kombination der erfundungsgemäß verwendeten Verbindung K-130 mit AXDD14 ermittelt wurde. Die synergistischen Effekte der Wirkstoffkombination wurden in Serien Verdünnungstests mit äquivalenten Mischungen der Wirkstoffe durchgeführt.

Der  $I_{50}$ -Wert für die Kombination ist in Tabelle III wiedergegeben.

Tabelle III

35

Hemmung von K-130 in Kombination mit 4'-Amino-2-methyl-4-n-propylaminodiphenylsulfon (AXDD14)  
gegenüber Plasmodium falciparum Stamm FCH-5

40

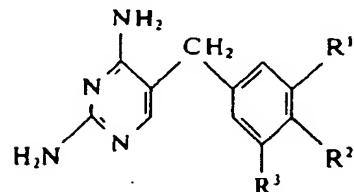
Kombination	$I_{50}$ [nM] Stamm FCH-5
K-130 + AXDD14	1,30 K-130 + 240 AXDD14

45 Es zeigt sich, daß ein stark synergistischer Effekt mit einem hohen Potenzierungsfaktor gegenüber den in Tabelle II wiedergegebenen Einzelwerten eintritt.

## Patentansprüche

50

I. Verwendung von substituierten 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidinen der allgemeinen Formel



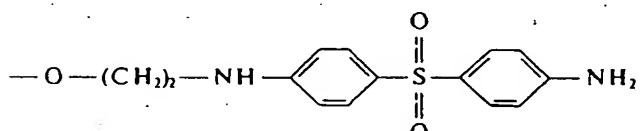
55

in welcher einer der Substituenten R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> eine jeweils 2',4'-substituierte Phenyl-4-sulfonylphenylamino-alkoxy-, Phenyl-4-sulfonylphenyl-aminoalkylthio-, Phenyl-4-sulfonylphenylalkoxy-, Phenyl-4-sulfonylphenylalkylthio- oder Phenyl-4-sulfonylphenylaminocarbonylalkoxy-Gruppe ist, wobei die Substituenten in 2',4'-Stellung gleich oder verschieden Wasserstoff, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxy-, Alkyl-, Nitro-, Alkylthio- und/oder Acetamino-Gruppen sind und die beiden anderen der Substituenten R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, Alkoxy-, Alkylthio- und/oder Alkylamino-Gruppen sind, zur Behandlung von Malaria.

60 2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

DE 38 31 445 A1

(a) R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> jeweils eine Methoxy-Gruppe und  
R<sup>2</sup> eine 2-(4'-Aminophenyl-4-sulfonylphenylamino)-ethoxy-Gruppe der Formel



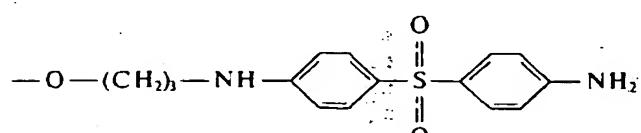
(K 107)

5

10

(b) R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> jeweils eine Methoxy-Gruppe und  
R<sup>2</sup> eine 3-(4'-Aminophenyl-4-sulfonylphenylamino)-propoxy-Gruppe der Formel

15



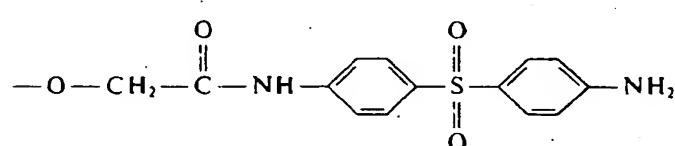
(K 130)

20

25

(c) R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> jeweils eine Methoxy-Gruppe und  
R<sup>2</sup> eine (4'-Aminophenyl-4-sulfonylphenylamino)-carbonylmethoxy-Gruppe der Formel

30

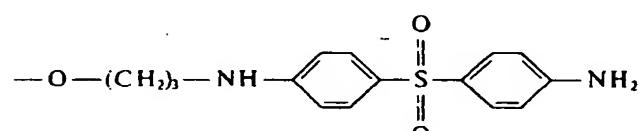


(K 203)

35

(d) R<sup>2</sup> eine Methoxy-Gruppe,  
R<sup>3</sup> Wasserstoff und  
R<sup>1</sup> eine 3-(4'-Aminophenyl-4-sulfonylphenylamino)-propoxy-Gruppe der Formel

40



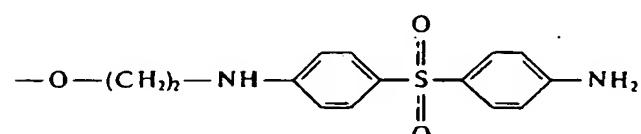
(K 137)

45

50

(e) R<sup>2</sup> eine Methoxy-Gruppe,  
R<sup>3</sup> Wasserstoff und  
R<sup>1</sup> eine 2-(4'-Aminophenyl-4-sulfonylphenylamino)-ethoxy-Gruppe der Formel

55



(K 138)

60

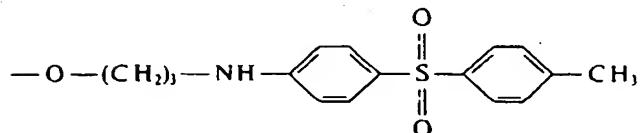
65

oder

(f) R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> jeweils eine Methoxy-Gruppen und

DE 38 31 445 A1

R<sup>2</sup> eine 3-(4'-Methylphenyl-4-sulfonylphenylamino)-propoxy-Gruppe der Formel

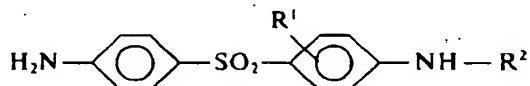


10 (K 150)

sind.

3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die substituierten 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidine jeweils mit 4,4'-Diaminodiphenylsulfonen kombiniert werden.

15 4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die 4,4'-Diaminodiphenylsulfone die allgemeine Formel



aufweisen, in der R<sup>1</sup> eine Methyl-Gruppe und R<sup>2</sup> eine Propyl-Gruppe sind.

25 5. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis der substituierten 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidine zu den 4,4'-Diaminodiphenylsulfonen 1 : 1 bis 1 : 300 oder 1 : 1 bis 20 : 1, vorzugsweise 1 : 20 bis 20 : 1 beträgt.

30

35

40

45

50

55

60

65